

⑨ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑩ 公表特許公報 (A)

⑪ 特許出願公表

平5-501368

⑫ 公表 平成5年(1993)3月18日

⑬ Int. Cl.	識別記号	序内整理番号	審査請求 未請求 予備審査請求 有	部門(区分) 1 (2)
A 61 M 1/02 1/34 B 01 D 35/28	3 1 5 3 1 0	9052-4C 9052-4C 6953-4D※		
				(全 11 頁)

⑭ 発明の名称 ヒトの輸血のための血液加工装置および血液加工法

⑮ 特 願 平2-513753

⑯ ⑰ 出 願 平2(1990)9月11日

⑭ 趣説文提出日 平4(1992)3月11日

⑭ 國際出願 PCT/US90/05141

⑭ 國際公開番号 WO91/04088

⑭ 國際公開日 平3(1991)4月4日

優先権主張 ⑮ 1989年9月12日 ⑯ 米国(US) ⑰ 405,977

⑭ 発明者 ポール・デーヴィッド・ビー アメリカ合衆国ニューヨーク州11576, ロスリン・エステイツ, ヒンクリー・ヒル 5

⑭ 出願人 ポール・コーポレーション アメリカ合衆国ニューヨーク州11542, グレン・コープ, シー・クリフ・アベニュー 30

⑭ 代理人 弁理士 濑尾 栄三 外6名

⑭ 指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 白血球フィルターを第一のコンテナーと第二のコンテナーの間に挿入して該フィルターに血小板の豊富な血漿を通過させ、そして該白血球フィルターが少なくとも70 dynes/cmのCWSTを有することを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。
2. 第一のコンテナーが血液採取バッグで、第二のコンテナーが付属バッグである、請求項1記載の装置。
3. CWSTが70 dynes/cmから115 dynes/cmであることを特徴とする、請求項1記載の装置。
4. 重合可能な官能基およびヒドロキシル基を含むモノマーにフィルターのファイバーが基盤されて修飾されていることを特徴とする、請求項1記載の装置。
5. モノマーがヒドロキシエチルメタクリレートである、請求項4記載の装置。
6. ヒドロキシル基およびカルボキシル基を提供するためにフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項1記載の装置。
7. ヒドロキシメタクリレートおよびメタクリル酸を含むモノマーの混合物でフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項6記載の装置。
8. 修飾混合物中の酸/アクリレートモノマーの比が0.01:1から0.5:1である、請求項7記載の装置。
9. 白血球フィルターのファイバーの表面積が0.15M<sup>2</sup>から1.0M<sup>2</sup>である、請求項1記載の装置。
10. 白血球フィルターが7.8%から8.9%の気孔率を有することを特徴とする、請求項9記載の装置。
11. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-3から-30ミリボルトである、請求項1記載の装置。
12. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-7から-20ミリボルトである、請求項11記載の装置。

13. pH 3におけるゼータボテンシャルが-10から-14ミリボルトである、請求項12記載の装置。
14. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-7から-20ミリボルトである、請求項6記載の装置。
15. 白血球フィルターがポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、請求項1記載の装置。
16. 上記ファイバーがポリブチレンテレフタレートを含むことを特徴とする、請求項7記載の装置。
17. 赤血球の通過を妨害するフィルターを第一のコンテナーと第二のコンテナーの間に挿入して該フィルターに血小板の豊富な血漿を通過させるが赤血球を通過させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。
18. ヒドロキシル基およびカルボキシル基を提供するためにフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項17記載の装置。
19. ヒドロキシエチルメタクリレートおよびメタクリル酸を含むモノマーの混合物でフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項18記載の装置。
20. 修飾混合物中の酸/アクリレートモノマーの比が0.01:1から0.5:1である、請求項7記載の装置。
21. 上記比が0.05:1から0.35:1である、請求項20記載の装置。
22. CWSTが70 dynes/cmから115 dynes/cmであることを特徴とする、請求項20記載の装置。
23. CWSTが90 dynes/cmから100 dynes/cmであることを特徴とする、請求項22記載の装置。
24. CWSTが93 dynes/cmから97 dynes/cmであることを特徴とする、請求項23記載の装置。
25. フィルター中のファイバーが0.04M<sup>2</sup>から0.30M<sup>2</sup>の表面積を有することを特徴とする、請求項17記載の装置。

特表平5-501368 (2)

26. 上記表面積が $0.06\text{ m}^2$ から $0.2\text{ m}^2$ であることを特徴とする、請求項25記載の装置。
27. 上記フィルターが7.1%から8.9%の気孔率を有することを特徴とする、請求項25記載の装置。
28. 上記気孔率が7.3%から8.0%である、請求項27記載の装置。
29. 上記フィルターの流動面積が $3-8\text{ cm}^2$ である、請求項17記載の装置。
30. 流動面積が $4-6\text{ cm}^2$ である、請求項29記載の装置。
31. ファイバー状構造のpH 7.3におけるゼータボテンシャルが-3から-2.0ミリボルトである、請求項17記載の装置。
32. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-3から-3.0ミリボルトである、請求項31記載の装置。
33. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-7から-2.0ミリボルトである、請求項32記載の装置。
34. 白血球フィルターがポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、請求項17記載の装置。
35. 上記ファイバーがポリブチレンテレフタレートを含むことを特徴とする、請求項22記載の装置。
36. 装置内に残留する体積が1cc未満である、請求項17記載の装置。
37. 第一のコンテナーが血液採取バッグで、第二のコンテナーが付随バッグである、請求項17記載の装置。
38. 孔性媒体を血液採取バッグと付隨バッグの間に挿入するが、該媒体はpH 7.3において $70\text{ dynes/cm}$ から $115\text{ dynes/cm}$ のCWSTおよび-3から-3.0ミリボルトのゼータボテンシャルを有し、そして赤血球の通過を妨害するが血小板を通過させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。
39. 白血球を除去し、赤血球を遮断するが、血小板の豊富な血漿を通過させることを特徴とする、孔性で、ファイバー状の媒体を含む、血液を加工するためのフィ

- ルター。
40. 上記孔性媒体が少なくとも $70-115\text{ dynes/cm}$ のCWSTを有することを特徴とする、請求項39記載のフィルター要素。
  41. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-3から-3.0ミリボルトである、請求項39記載のフィルター要素。
  42. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-7から-2.0ミリボルトである、請求項41記載のフィルター要素。
  43. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが-10から-14ミリボルトである、請求項42記載のフィルター要素。
  44. 上記フィルターのファイバーの表面積が $0.3\text{ m}^2$ より大きい、請求項43記載のフィルター要素。
  45. 上記表面積が $0.3\text{ m}^2$ から $2.0\text{ m}^2$ である、請求項44記載のフィルター要素。
  46. 上記表面積が $0.35\text{ m}^2$ から $0.6\text{ m}^2$ である、請求項45記載のフィルター要素。
  47. 上記フィルターの気孔率が7.1%から8.3%であることを特徴とする、請求項46記載の装置。
  48. 上記気孔率が7.5%から8.0%であることを特徴とする、請求項47記載の装置。
  49. 上記フィルターの流動面積が $2.5-10\text{ cm}^2$ である、請求項39記載のフィルター要素。
  50. 上記流動面積が $3-6\text{ cm}^2$ である、請求項49記載のフィルター要素。
  51. 上記ファイバー状の媒体がポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、請求項39記載のフィルター要素。
  52. 孔性媒体を血液採取バッグと付隨バッグの間に挿入するが、該媒体はpH 7.3において $70\text{ dynes/cm}$ から $115\text{ dynes/cm}$ のCWSTおよび-3から-3.0ミリボルトのゼータボテンシャルを有し、そして白血球を除去し、そして赤血球の通過を妨害するが血小板を通過させることを特徴とする、第一の

- コンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。
53. a. 全血を遠心分離し、そして
    - b. 赤血球がフィルターをふさぐまで、フィルターに遠心分離された液体の上清層を通過させることからなる、全血の処理法。
  54. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項1記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  55. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項3記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  56. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項1記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  57. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項7記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  58. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項11記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  59. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項17記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  60. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項18記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  61. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項19記載の装置を用いて血液を採

- 取および加工する方法。
62. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項22記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  63. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項31記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  64. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項35記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  65. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項38記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。
  66. 請求項38に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  67. 請求項40に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  68. 請求項41に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  69. 請求項44に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  70. 請求項47に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  71. 請求項49に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  72. 請求項51に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。
  73. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二

のコンチナーに通過させることからなる、請求項52記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

74. ハウジングおよび該ハウジング内に配置した手段を含み、該手段は血液中に懸濁している血小板を通過させるが、赤血球の通過を遮断することを特徴とする装置。

(3) 上清のPRP層と沈降しているPRC層の境界面を乱さないように注意しながら、血液採取バッグを血浆抽出器として知られる装置に移送するが、該抽出器は不透明な後板と透明な前板からなり、それら2つの板は約200から300ミリリットルの水銀圧力がバッグ内で発生するように、それらの底部の末端において互いに丁番付けされ、そして互いに向かってスプリングにより傾く。

2つの板の間に配置した血液採取バッグを用いて、バルブを開くことにより上清のPRPが第一の付随バッグに流れれる。血液採取バッグからPRPが流れれるにつれて、PRCの界面が上昇する。作業者は、可能な限り大量のPRPが移動し、そして赤血球が付隨バッグに入らないように、その人の判断により界面の上昇位置を厳密に観察し、そして接続チューブのクランプを閉じる。これは、作業者がバッグを目で観察し、そしていつ接続チューブを閉じたらよいかを賛明に、そして独断により確かめなければならない間は時間を消費する操作である。次に、今PRCのみを含む血液採取バッグを取り外し、そして患者に輸血する必要があるときまで4°Cにおいて保存する。

(4) 次に、第二の付隨バッグと共に、PRPを含む付隨バッグを抽出器から外し、そしてPRPバッグの底部に血小板が纏結されるように固定された時間と速度で、高重力加速度により遠心分離する。遠心分離が終了すると、PRPバッグはその底部に血小板纏結物を、そして上部に透明な血浆を含む。

(5) 次に、PRPバッグを血浆抽出器に置き、そして透明な血浆を第二の付隨バッグに充満し、第一のバッグにPRCのみを残す。再び、作業者は、第二のバッグへの血浆の流れをいつ止めたらよいかを賛明に、そして独断により確かめなければならない。次に、今PRCのみを含むPRPバッグを取り外し、そして患者に輸血する必要があるときまで20°Cから22°Cにおいて5日間まで保存する。成人の患者への使用のためには、必要なときは、6人から10人分の血小板が一回の血小板輸血にブルーされる。

(6) 第二の付隨バッグ中の血浆は通常複雑な工程によりさまざまな貴重な試剤に分離される。

CPDA-1以外の、共通に使用されるシステムは、Addo1およびSAG

#### 明細書

#### ヒトの輸血のための血液加工装置および血液加工法

##### 図説技術

本出願は、1989年9月12日に出願された米国特許出願第07/405,977号の一部継続出願である。

##### 技術分野

本発明は、血液成分の治療用輸血のために供血された血液の加工法に関し、特定すれば、供血された全血からの、白血球が除去された血小板濃縮物（以後PCと呼ぶ）、パックされた赤血球（以後PRCと呼ぶ）、および血浆の調製のための改良法に関する。

##### 従来の技術

プラスチック製血液採取バッグの開発により、供血された全血からさまざまな成分への分離が促進され、それにより血小板濃縮物が輸血用製剤として利用可能になった。供血された全血の單一ユニット、即ち米国内の実施においては450ミリリットルを用いた成分への分離は、沈降の違いを使用して行われるのが典型的である。

米国において使用された典型的な方法、即ちクエン酸-リン酸-デキストロース-アデニン(CPDA-1)系は、一連の段階を利用することにより、供血された血液を3つの成分に分離するが、各成分は実質的に治療にも経済的にも価値がある。この方法は通常、伸縮自在なチューブを通じて少なくとも一つ、好みしくは二つの付隨バッグに不可欠に接続されている血液採取バッグを利用する。全血は以下のようにして採取し、そして加工してよい：

(1) 供血される全血を供血者の頸から直接血液採取バッグに採取するが、該バッグは栄養およびCPDA-1を含む抗凝血剤を含む。

(2) 血液採取バッグを付隨バッグと共に遠心分離し、それにより赤血球をパックされた赤血球（PRC）として血液採取バッグの底部に積積し、そしてバッグの上部において血小板の懸濁度を透明な血浆に残すが、これは血小板の豊富な血浆（PRP）として知られている。

-Mを含む。これらのシステムにおいては、予め栄養溶液を第二の栄養バッグに入れておき、これらの溶液はPRPがPRCから分離された後に追加段階においてPRCに移動し、それにより、血浆の高収率およびPRCに関してより長い貯蔵期間が達成される。

成分への血液の分離は実質的に治療にも経済的にも価値がある。これは、ガン患者の化学療法において、今日使用されている多量の薬剤および強い薬剤により引き起こされる患者の免疫系への損害の増加の治療においては、より明らかでない。これらより攻撃的な化学療法プロトコルは、血液中の血小板含有量を異常なほど低レベルに減らすことによって直接関係し、関連する内出血および外出血により頻繁なPCの輸血を必要とし、そしてこのことから血小板の供給不足を招き、血液銀行に血液ユニットあたりの血小板の収量を増加させるように圧力をかけている。

血液銀行の職員は、さまざまな方法においてPCの収量を増加させるために試みることによりこの圧力を対処して来たが、その試みには血液採取バッグからの流れを止める前により大量のPRPを急送することを含む。これはしばしば、PRPおよびPRPの後に抽出されたPCが赤血球により時々汚染されることにより、通常は明るい黄色のPCがピンクまたは赤色になることから逆効果であることが証明された。PC中の赤血球の存在は極めて不希望であるため、ピンクまたは赤色のPCはしばしば捨てられ、または再び遠心分離に供され、両者は操作のコストを増加させる。

本発明の装置および方法は上述の問題を解決し、さらに高収量の最高に上質のPCを供給する。

##### 血小板懸濁液の白血球の除去

白血球を除去していない血小板の輸血は、急性および慢性的輸血の援助を受けた患者に危険を伴わせないことがない。寒気、熱、およびアレルギー性反応が急性並びに慢性的に血小板治療を受ける患者に生じるかもしれない。繰り返しの血小板輸血はしばしばHLA抗体、並びに血小板特異的抗原に対する同種異系免疫を引き起す。ひるがえって、これは血小板輸血に対する感受性を低下させる。

## 特表平5-501368 (4)

白血球により汚染された、顆粒球およびリンパ球を含む血小板濃縮物は発熱反応および同種異系免疫に関連し、血小板輸血の不反応性につながる。重症の免疫抑制薬に影響する、生命を脅かす他の現象は移植片対宿主病である。この臨床的な症候群において、血小板濃縮物により注入した供血者の白血球が、輸血を受けた重病人に対して免疫反応を生じさせる。

増え続ける証明により、白血球を除去した血小板濃縮物の使用が発熱反応および血小板の不反応性の発生率を減少させることができると示唆される。白血球を除去した血液製剤は、移植片対宿主病の潜在性を減らす役割を有するとも信じられている。血小板濃縮物の白血球の除去は白血球関連ウイルス、例えばHIV-1およびCMVの伝染を完全には予防しないが、減じるとも信じられている。

血小板濃縮物はさまざまな量の白血球を含む。血液製剤の分画遠心分離により調製された血液製剤の濃縮物は、使用された遠心分離の時間および重量加速度によってさまざまな白血球汚染物を有することになる。繰り返しの輸血において発熱反応を引き起こすかまたは血小板の不反応性を引き出すに必要な汚染白血球の量は知られていないが、幾つかの最近の研究により、ユニットあたり1×10<sup>9</sup>未満の白血球の汚染レベルにおける同種異系免疫および血小板の不反応性の低下が報告されている。これらおよび他の研究により、少なくとも2ログ(99%)の白血球の汚染の低下が必要であることが示唆されている。より最近の研究により、3ログ(99.9%)または4ログ(99.99%)の低下が著しくより有益であろうということが示唆されている。

米国特許第4,880,548号(以後「548号」と呼ぶ)は、PCの白血球除去において便利で効率的な手段を提供する。90%以上の血小板を回収する、血小板を通過させる纖維状フィルターによりPCを通過し、99.9%を超える付着白血球が該フィルターに残される。このシステムは今日、病院においてばかりでなく広く一般的に使用されているが、本発明の装置と異なり、供血の加工において血液銀行における使用には適さない。その不適用性は主として、PCに開通した付加的な貯藏の制約、およびPCを投与する方法に由来する。例えば、PC中の血小板を給量約40mLから約60mLの血漿に懸濁するのが典型的であ

る。これとは対照的に、本発明の装置および方法により加工される血小板は単一ユニットの全血に由来し、そしてPRPとして約180mLから約240mLの血漿に懸濁される。さらに、PC中の血小板は遠心分離の間隔的な条件に供され、そして沈降の間にバッグの底に血小板が到達するような高遠心力の結果、容易に分散せず、即ちPRPに分散している血小板と比較して、粒子間の接着による集合体がより多く形成されていると信じる理由が存在する。

これらの理由およびおそらく他の理由から、PC中の血小板は、PRP中の血小板と比較して、白血球除去の間にフィルター内に残される傾向がより高い。事実、本発明の装置および方法の利点の一つは、PRPの形で血小板の白血球を除去するとき、PCに比較してより高い回収が得られることであり、例えば、PCからの回収は約90%から約95%であるがPRPからの回収は99%を越える。

また、濃度の違いの結果として、そしておそらくPRP中の集合体の形成(アグリゲーション)の程度がより低い結果、PRPを通過した場合の好ましい境界ぬれ表面張力(CWST)の範囲がPCの場合に比べて広くなる。

### 図面の簡単な説明

図1は、血液の採取および加工のための例示的な血液採取セットの図解である。セット10は採取バッグおよびそれに接続し、第一の付随バッグ13(PRIPのため)につながる、柔軟なチューブ12、および柔軟なチューブ16により第一の付随バッグ13に接続された第二の付随バッグ15(血液のため)を含む。

図2は、チューブ12がカットされ、そしてフィルター14が挿入されている以外は、図1と同一である。

### 発明の開示

PCは妊娠された供血から調製され、必要なときに、枕元において患者に輸血されるのが典型的である。供血に由来する血小板中の白血球の除去をすることに限っては、通常、患者への輸血前または輸血時に行われている。

本発明の方法によれば、白血球の除去は血液を加工するときに、この加工は米国内の実施においては採血されてから8時間以内である。前節において示さ

れた血液銀行の実施の6段階の工程のうちの段階3において、白血球除去フィルター14を血液採取バッグ11の直後に挿入することにより修飾する(図2を参照)。即ち、上記PRPが血浆抽出器により急速される間に白血球がフィルターにより除去され、そして白血球除去PRPが付随バッグに集められ、そして統一遠心分離を行うことにより白血球除去PCと血漿が得られる。

構成発明のフィルターの好ましい形によれば、フィルター要素を構成するファイバーは、その上に2つのモノマーをグラフトすることにより修飾されるが、該モノマーの一方はヒドロキシル基を含み、他方はアニオン基、例えばカルボキシル基を含むが、ヒドロキシル基の方を多く有する。引用により本明細書の一部をなす米国特許第4,880,548号に記述されているとおり、本発明のフィルターの材料は、ヒドロキシル末端モノマーおよびカルボキシル末端モノマーを含む混合物を使用して表面修飾されているものが好ましい。本発明の好ましい形によれば、該モノマーはそれぞれヒドロキシエチルタクリレートおよびメタクリル酸であり、そしてモノマーの比率はカルボキシル:ヒドロキシルが0.1:1から0.5:1の範囲が好ましく、0.05:1から0.35:1の範囲がより好ましい。好ましいモノマーの比率は、pH7.3の血漿において、-3から-30ミリポルトの所望のゼータポテンシャルを生ずるものであり、より好ましい比率は-7から-20ミリポルトのゼータポテンシャルを生ずるもの、そしてさらに好ましい比率は-10から-14ミリポルトのゼータポテンシャルを生ずるものである。

本発明によりPBTファイバーを用いて作られたフィルター要素のCWSTは約50から約54dynes/cmのCWSTを有し、そして使用されるほとんどまたはすべての他のファイバーは55dynes/cm以下のCWSTを有する。上記モノマーを使用する表面のグラフトによりファイバーのCWSTが上昇し、得られる正確な値は2つのモノマーの比率に依存する。本発明の装置のCWSTの好ましい範囲は、約70から約115dynes/cmであり、より好ましい範囲は90から100dynes/cmであり、さらに好ましい範囲は93から97dynes/cmであるが、これらの範囲はカルボキシル末端モノマー

ヒドロキシル末端モノマーの比率を変えることにより得られる。

孔性媒体のファイバーは処理されていないよといいが、よりいいそ効果的にするために処理することが好ましい。例えば、ファイバーを表面修飾することによりファイバーの境界ぬれ表面張力(CWST)を上昇させてもよい。

米国特許第4,880,548号に記述されているとおり、孔性媒体のCWSTは、2から4dynes/cmまでの表面張力を有する一連の液体をその表面に別々にのせ、そして一定時間後にそれぞれの液体が吸収されたか否かを観察することにより決定してよい。孔性媒体のCWSTのdynes/cmのユニットは、予め決定された時間内に吸収される液体とその次の表面張力値の吸収されない液体との表面張力値の平均として規定される。吸収される場合の値および吸収されない場合の値は、第一に作られる孔性媒体の材料の表面特性に依存し、第二に孔性媒体のポアサイズの特性に依存する。

孔性媒体のCWSTより低い表面張力の液体は、接触に際して媒体を自然に漏らし、そして液体が直通穴を有しているれば、容易に通過して流れる。孔性媒体のCWSTより高い表面張力の液体は低い分圧においては全く流れなくともよく、非常に不均一に十分に高い分圧をかけることにより、孔性媒体に液体を通過させてもよい。液体、例えば血液を用いて孔性媒体のプライミング(priming)を十分に達成するために、孔性媒体のCWSTは約53dynes/cmまたはそれ以上の範囲であることが好ましい。

表面積単位あたりのカルボキシル基の数は、ファイバー表面への血小板の吸着に重要な効果を有するらしい。この効果は通過前に血小板中に存在する数の分数として、フィルター通過液中に回収される血小板の比率に表される。血小板の回収はメタクリル酸(MAA)の割合が最高のときにピークとなる。ファイバー表面のユニットあたりのカルボキシル基の数は、本発明の興味の範囲にわたり、モノマーグラフト培液中のMAAの量にはほぼ比例すると思われる。

本発明の孔性媒体は例えば、ファイバーを形成でき、そしてグラフトのための基質になることができるあらゆる合成ポリマーから形成してよい。好ましくは、ポリマーは、イオン化放射の影響下において、マトリックスが該放射により悪影響

## 特許平5-501368 (5)

響を受けることなく、少なくとも一つのエチレン性不飽和モノマーと反応できるものであるべきである。高質としての使用に有用なポリマーはこれらに限定されないがポリオレフィン、ポリエステル、ポリアミド、ポリスルフォン、アクリル酸、ポリアクリロニトリル、ポリアラミド、ポリアリーレンオキシドおよびスルフィド、およびハロゲン化オレフィンと不飽和ニトリルから作られたポリマーおよびコポリマーを含む。例として、これらに限定されないが、ポリビニリデンジフルオライド、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロースアセテート、およびナイロン6およびナイロン66を含む。好ましいポリマーはポリオレフィン、ポリエステル、およびポリアミドである。最も好ましいポリマーはポリブチレンテレフタレート(PBT)である。

ファイバーの表面特性は多くの方法、例えば温式酸化および乾式酸化を含む化學反応、ポリマーを付着することによる表面コーティング、およびグラフト反応により修飾できるが、グラフト反応はエネルギー源、例えば加熱、ファンデルグラフ起電力、紫外線、またはさまざまな形の放射線に曝露することにより活性化して行う。好ましい方法は例えばコバルト源からのガンマ放射を使用するグラフト反応である。

適切な条件下において実施する場合の放射グラフトは反応体、表面、および必要な反応を活性化するための方法の選択において、相当に柔軟な利点を有する。ガンマ放射グラフトは特に好ましいが、それは生産物が極めて安定であり、検出不可能なほど低い水性溶出物レベルを有するからである。さらに、所望の範囲内のCWSTを有する合成有機性媒体を開発する能力は、ガンマ放射グラフト技術を使用してより容易に達成される。

典型的な放射グラフト技術はエチレンモエティまたはアクリリックモエティ、および親水性基(例えば、-COOHまたは-OH)から選択される第二官能基をそれぞれ含むさまざまな複数のモノマーの少なくとも一つを使用する。孔性媒体のグラフトは、例えばアクリリックモエティを含むエチレン性不飽和化合物を用いてヒドロキシル基、例えばヒドロキジエチルメタクリレート(HEMA)、アクリル酸と化合させるかまたはメタクリル酸と化合させても達成される。モノ

マーとしてのHEMAの使用は極めて高いCWSTを寄与する。同様な官能基の複数を有する類似物を使用することにより、ファイバーの表面特性を修飾してもよい。

本発明の装置の第一の態様においては、約450ccのヒト血液の單一ユニット由来のPRPを通過させるが、典型的には約10分から約40分の流れの間隔で、グラフトファイバーを含むフィルターを通して、フィルター要素は約0.15から約1.0平方メートル、より好ましくは約0.2から約0.7平方メートルの範囲の表面領域を有するファイバーを含み、そして気孔率は78%から89%の範囲(即ち、PBTファイバーを使用するならば、0.15g/ccから0.30g/ccの範囲のフィルター要素密度に相当する)、より好ましくは81%から85%(PBTにおいて0.21g/ccから0.26g/cc)である。フィルター要素は、厚さに対する直徑の比率が好ましくは約7:1から約40:1の範囲の適当なシリジン型が好ましい。ファイバーの直徑の範囲は約1.0μmから約4μmが好ましいが、約2μmから約3μmの範囲がより好ましい。これらのパラメーターは変更可能であり、例えばファイバーの粒度を同じに保持したままフィルター要素の直徑を小さくし、そしてフィルター要素の厚さを増加させることができ、またはファイバーの粒度を増加させてファイバーの直徑を大きくすることができ、またはシリジン型の円盤中に予め形成する代わりにファイバーを詰め込むことができる。このような変更は本発明の目的の範囲内である。

必要であれば、フィルターを通してPRPの流れを間隔することにより流れの総時間を約10分から約40分にすることができるが、それは適切な要素の直徑、要素の厚さ、ファイバーの直徑、およびファイバーの密度を選択すること、および/またはフィルターの上流または下流のいずれかまたは上流、下流の両方のチューブ12の直徑を変えることにより可能である。これらの流れにおいて、約99.8%以上の白血球除去効率が達成でき、99.9995%以上になりうる。これらのレベルの効率により、実質的にPCのユニットあたり10<sup>7</sup>未満の白血球しか含まれないPC製剤が得られる(PCのユニットは供血の單一ユニットから得られるPCの体積である)。

上述の装置およびその使用様式により、他の幾つかの利点の中でも特に以下の利点が提供される。

(a) 血液銀行においては、この通過段階は現在の実施に追加の労働の投入を必要とせず、また病院においては、枕元の通過の必要が完全になくなる。

(b) 加工されるPRPの体積はPRPに由来するPCの体積の約5倍以上である。加工される体積がより大きいので、フィルター内の停滞によるPCの損失は、枕元においてPCを通過する場合の5倍以上の損失に比較してほんの約1%である。

(c) 病院の実施に比較して、通常血液銀行における通過はより良い創傷下において行われ、特別の患者に訓練された職員により相対的により高い効率で実施される。

(d) 白血球を除去する前にPCを貯蔵する場合、白血球が分解し、それらの成分を放出し、そしてそれらのうちの幾つかがヒトの組織に蓄積して有害であることは、何人かの研究者により確信されていることである。採取後数時間の間に白血球を除去することにより、この理由による損害が大きく緩和されると信じられる。

(e) 供血者の血管から採血する工程において、皮下注射の針が供血者の皮膚を円盤状に切り取り、集められた血液に浸入する。静脈穿刺の前に使用されるアルコール絆帶は、この円盤状の皮膚の滅菌を保証するのに十分でない。即ち、円盤状の皮膚はひとつまたは複数のさきぎなバクテリアを含んでいるかもしれません、それはほとんどの場合スタフロコッカスエピダーミディス(*Staphylococcus epidermidis*)であり、他の生物と共にPC中に検出される。PC中の円盤状の皮膚の存在は、肝臓の間のバクテリアの生育の源として疑わしく、そのような生育の恐れが、血小板の肝臓生命を5日間に限定する規則(米国において)を作る主な理由となった。この理由から、初期の段階における通過による円盤状の皮膚の除去は、5日間の規則を緩和させるかもしれない重要な利点である。

(f) 548の枕元における通過法と比較して、血小板の回収が改良され、

即ち、枕元の通過においては約90%から約95%が典型的であるのに比較して、98%から99%以上の回収が達成される。

本発明の第二の態様によれば、挿入されたフィルター14は、第一の態様との関連ではより小さいファイバー表面領域、より小さいフィルター要素流動領域、より高いフィルター要素密度、および凝結された気孔率により作られることが好ましい。使用されるファイバーの粒度も、フィルター要素のファイバー表面領域の好ましい範囲が0.04から0.3m<sup>2</sup>、好ましくは0.06m<sup>2</sup>から0.20m<sup>2</sup>になるように該当される。フィルター要素の流動領域の好ましい範囲は3cm<sup>2</sup>から8cm<sup>2</sup>であり、より好ましくは4cm<sup>2</sup>から6cm<sup>2</sup>である。相対的な気孔率の好ましい範囲は約71%から約83%(PBTファイバーにおいて、0.23g/ccから0.40g/ccの密度に相当する)であるが、より好ましくは73%から80%(0.27g/ccから0.37g/cc)である。ファイバーのCWSTの好ましい範囲は70dynes/cmから115dynes/cm、より好ましい範囲は90dynes/cmから100dynes/cmであり、さらに好ましい範囲は93dynes/cmから97dynes/cmである。その極めて小さいサイズのために、本発明の第二の態様による好ましい範囲は、ほんの0.5ccから1ccのPRPを内部に置くのみで、それは0.5%にみたない血小板損失に相当する。

第二の態様により作られ、そして血栓採取バッグとPRPバッグの間に挿入されるフィルターは通常、約85%から約99%またはそれ以上の付随白血球を除去する。表2はこの除去率が50mlのPCあたり10<sup>7</sup>未満の残存白血球数を堅実に達成するのに不十分であることを表す。しかしながらこの装置の第一の機能は、赤血球がフィルター表面に接触する間にPRPの流れを遮ることによりデカンテーションの工程の間に自動的な「バルブ」として作用することである。このバルブ操作の機構はよく理解されていないが、フィルター表面に到達したときに赤血球の集合体(アグリゲーション)を形成し、フィルター要素を通してPRPがさらに流れの妨害またはブロックする障害物を形成することを反映しているのかもしれない。フィルター表面に接触した赤血球の集合体は、

## 特表平5-501368 (6)

CWSTおよび/またはファイバーの修飾のためにここで記述された方法により生じるファイバーの表面特性に関連しているらしい。検索された機械に対するこの理論は、ヒト赤血球懸濁液の白血球除去を極めて効率よく行うことができ、そして0.5μmより小さいポアサイズを有するフィルターの存在により支持されている。これらのフィルターにおいて、赤血球は、本発明において使用されるのと同じ大きさの圧力を使用して、フィルターをふさぐことなしに自由に、そして完全にフィルターを通過する。一方、本発明のフィルターは約0.5μmより大きいポア直径を有するのが典型的であるのに、フィルターを赤血球と接触させた場合に赤血球の流れを突然止める。これは、フィルターのバルブ操作がポアサイズまたは通過機械に依存する作用ではないか、またはこれらにより引き起こされたものでないことを示唆する。バルブ操作の後はよく理解されていないが、赤血球がフィルター表面に到達したときにゼータボテンシャルに依存する集合体を形成し、フィルター要素を通してPRPがさらに流れの妨害またはブロックする障害物を形成することを表しているのかもしれない。

この装置の使用により得られる利点を以下に挙げる。

(a) 採取されるPRP、およびそれに由来するPCは実質的に赤血球を含まない。

(b) 作業者はPRPの流れを開始させることのみを必要とし、PRPは赤血球がフィルター表面に接触するまで第一の付属バッグに流れ抜け、この接触時点での流れは停止する。これにより、流れをいつ止めたらよいのかを見極めるための熟練作業者が必要なくなる。そうして得られるPRPは、通常のPRPのかすかな黄色を有しており、そして実用上の目的のためには赤血球を含まないと考えてよい。PRPに由来するPCはPCの特徴である明るい黄色を有しており、そして実用の目的のためには本質的に赤血球を含まないと考えでよい。

(c) 血液抽出操作の間に血液採取バッグから回収されるPRPの量は、極めて優秀なマニュアル操作を用いた場合と比較して約2%から約3%、また平均的な血液銀行の実施の場合と比較してもそらく約2%から約5%増加する。

(d) 労働の投入は減少され、デカンテーションの間に境界面を監視する必要

がなくなる。

(e) 供血されたばかりの血液は新たに形成されたものから8日またはそれ以上たるものまでさまざまな種の血小板を含んでいる(インビボにおける血小板の半減時間は約9日間である)。新たに形成された血小板は大きく、より活性が高いと一般的に信じられている。より若い血小板はより大きいので、遠心分離の間によりすばやく沈降する傾向があり、その結果、赤血球との境界面近くで、PRP中に多数存在する。測定により、境界面にもっと近くに存在する全PRPの10%量中の血小板濃度は、最上層に存在する全PRPの10%量中の血小板濃度の約2倍であることが示唆された。このことを考慮に入れると、回収される血小板の総数は約4%から約10%増加する。

### 血小板の増加数(%)

PRPの体積増加によるもの	2から5
PRPの増加体積中の血小板濃度が高いことによるもの	2から5

総数 4から10%

(f) 患者に投与されるPC中の若い血小板の比率が高いことは、投与後の患者の体内での血小板の寿命がより長くなることを意味し、そして現在の血液銀行における実施と比較して血小板の活性が高いことを意味する。

(g) 血液の収量、即ちPRCおよびPCに匹敵する成分の量も約2%から約5%増加する。

(h) 血液の収量が増加する限りにおいて、PRCの血漿含有量は低下する。このことは血漿に含まれるMHC(主要組織適合性複合体)が、PRCを検査された輸血患者の一端にじんま疹が起こる原因であるため、有利である。

本発明の第三の態様においては、ファイバーを前記態様と同様に表面修飾するが、フィルター要素のファイバー表面領域は増加させ、同時にフィルター要素の密度をいくらか低下させる。この方法により、前記態様のすべての利点が、高効率の白血球除去と共に提供される。

本発明の第三の態様におけるファイバー表面領域の好ましい範囲は0.3M<sup>2</sup>から2.0M<sup>2</sup>であり、より好ましい範囲は0.35M<sup>2</sup>から0.6M<sup>2</sup>である。

ファイバー表面領域の上限は相対的に短時間で通過を達成する必要性を反映し、そしてより長い通過時間が好ましければ増加してもよい。フィルター要素のためのフィルターの好ましい気孔率は約71%から約83%(即ち、PBTファイバーを使用する場合、0.24g/ccから0.40g/ccのフィルター要素の密度に相当する)であるが、より好ましくは75%から80%(PBTにおいては、0.28g/ccから0.35g/cc)である。好ましいフィルター要素の流動領域は約2.5cm<sup>2</sup>から約10cm<sup>2</sup>であり、より好ましい領域範囲は約3cm<sup>2</sup>から約6cm<sup>2</sup>である。約9.9.9%から約9.9.99%以上の白血球除去効率を得ることができるが、それはユニットあたりの平均残存白血球数約0.005×10<sup>7</sup>未満に相当する。

#### PBT以外のファイバーを使用する場合の密度の変更

前記説明において、密度という言葉が使用され、そしてフィルター要素のために引用された密度の値はPBTファイバーの使用に基づいた。上述のとおり、PBTとは密度の相違する他のファイバーを使用してもよく、それらの表面が上述の特性、例えば70dynes/cmより大きいCWSTを有するか、または有するように修飾される。本発明によれば、異なる密度の代わりのファイバーを使用するために、代わりのファイバーを使用して作られる要素の密度は以下のとおりに計算できる:

Vは、PBT要素の見かけの体積に対する気孔率のパーセンテージを意味し(即ち、V = (気孔率/要素の体積) × 100)、Vに等しい相対気孔率のパーセンテージを有する、代わりのファイバー要素の要素密度を計算することが目的である。

Fが代わりのファイバーの密度であり、そして1.38g/ccがPBTファイバーの密度であり、M<sub>1</sub>はPBT要素の要素密度であり、M<sub>2</sub>は等価な性能を有する要素に必要な密度であるとすれば、PBTファイバー要素の気孔率Vは

$$V = (1 - M_2 / 1.38) \times 100$$

となり、そして代わりのファイバーを用いて作られる要素に必要な密度は

$$M_2 = F (1 - V / 100)$$

となる。

本発明の実施のためのより好ましいファイバー直徑の範囲は約2μmから約3μmであり、該直徑は米国特許第4,880,548号に記述されているとおり、表面領域により規定される。この範囲が好ましいが、その理由はこれより高い範囲においてはフィルター要素の寸法を必然的にファイバーの液体停滞体積が顕著に大きくなり、これより低い範囲においてはフィルター要素の凝集性が相対的に小さくなり、そしてより容易に圧縮されるからである。例えば、2μm未満のポリプロピレンファイバーを使用して作られるフィルター要素は、水圧圧力で300mm以上になりうる血液抽出器により発生する圧力により圧縮されるであろう。

本発明によるフィルター要素の孔の直徑は、米国特許第4,925,572号に記述されている、修飾されたOSU-F2法により決定できる。

本発明によれば、ファイバー表面積の測定のために有用な技術、例えば窒素ガス吸収は、1930年代にブルナウラー、エメット、およびテラーにより開発され、しばしば“BET”測定と呼ばれる。例として、PBTを用いてメルトプローラされたウエブの表面積を使用することにより、ファイバーの直徑を測定できる:

$$1\text{グラム中のファイバーの総体積} = 1 / 1.38 \text{cc}$$

$$(式中、1.38 = PBTでのファイバー密度、g/cc)$$

$$\text{よって、}\frac{\pi d^2 L}{4} = 1 / 1.38 \quad (1)$$

$$\text{ファイバーの面積は}\pi d L = A, \quad (2)$$

$$(1) \text{を (2) で割って、} d / 4 = 1 / 1.38 A,$$

そしてd = 4 / 1.38 A = 2.9 / A, または(0.345A)<sup>-1</sup>であり、式中、Lはグラムあたりのファイバーの全長、dは平均ファイバー直徑(センチメートル)、そしてA<sub>1</sub>はファイバー表面積(cm<sup>2</sup>/g)を表す。dのユニットがマイクロメートルであれば、A<sub>1</sub>のユニットはm<sup>2</sup>/g(平方メートル/グラム)になり、以下の説明においてはこのユニットを使用する。PBT以外のファイバーには、その密度を1.38にかえて用いる。

## 実施例

それぞれの実施例は以下の基本工程を使用して、供血バッグを加工および試験した。血液採取セットを図1に示すとおりに組み立てた。凝血防止剤を入れたバッグ11を使用して、ヒト供血者から約450ccの1ユニットを採取した。次に、2つの付随バッグと共にバッグ11を5分間、2280×重力で遠心分離し、赤血球をバッグの底部に沈降させ、そして透明で黄色の、赤血球を含まない血漿の層をバッグの上部に残した。次に、内容物を動かさないように注意して、このバッグを血漿抽出器に移動した。流れを止めるためにバッグ11に隣接してクランプされたチューブ12を用いて、チューブ12を切断し、そして試験フィルターを図2の位置1-4に挿入した。バッグ内に200から300ミリメートルの水銀圧力を発生させるために、バッグに十分な圧力を加える血漿抽出器を用いて、チューブ12のクランプを外し、上清の液体がフィルターを通して、質量計の上に置かれたバッグ13に流れるようにした。何人かの熟練作業者の一人に対して、通常の血液銀行の実施において止めるべき時点で流れを止める合図(シグナル)を出すように指示した。本発明の第一の態様による実施例1および2においては、シグナルによりチューブ12を即座に止め、採取されたPRPの重量を記録し、そしてバッグの内容物を分析したが、それは表Iに記録された結果のとおりである。

実施例3-8および9-10においては、PRPバッグ13の重量をシグナル時点において記録したが(そのシグナル時点とは通常の血液銀行の実施において流れを止めるちょうどその瞬間である)、PRPの流れは赤血球の層がフィルター1-4に到達するまでそのまま続けれさせ、そしてその到達時に流れは突然にひとりでに停止し、採取されたPRPの重量が記録された。実施例3-8の結果を表IIに、そして実施例9および10の結果を表IIIに示す。

10の実施例のそれぞれにおいて、その結果得られたPRPは視覚的には赤血球を含まず、そしてPRPの重量は、血漿の密度(1.04g/cc)で割ることにより体積に変換された。通過されたPRP由来のPCの既存白血球含有量のデータは表Iおよび表IIに10<sup>7</sup>の桁(即ち、×10<sup>7</sup>)で記録されているが、

ユニットあたり約1×10<sup>7</sup>の白血球数未満の目標とする基準と便利に比較でき、そのレベルは血小板輸血を受ける患者の免疫異常を顧慮に據じるのに十分であると信じられている。

ファイバー状のプラスチックウェブを作るために広く使用されているメルトプローリング法は、ファイバー直径が1-4μmの範囲のファイバー状ウェブを製造するために便利で、經濟的で、そして効率的な手段である。この方法の特徴は、ウェブの重量を好みやすい範囲である約0.0005から約0.01g/cm<sup>2</sup>、より軽ましくは約0.0005から約0.007g/cm<sup>2</sup>に維持したときに、メルトプローリングされたウェブの質が最高になることである。この理由から、本発明の実施例を組み立てるために使用されたウェブは、必要であればどのような場合にも約0.006g/cm<sup>2</sup>の重量のウェブの2つ以上の層を組み合わせることにより形成され、そしてこれらを熱圧縮することにより一體的フィルター要素が形成された。

## 実施例1-2

本発明の第一の態様により用いる装置を製造した。これら装置のフィルター要素は2.6μmの平均直径のPBTファイバーから製造され、該ファイバーには上述および米国特許第4,880,548号に教示されているとおりにして、モノマー率で0.35:1のヒドロキシエチルメタクリレートとメタクリル酸の混合物を使用して表面修飾することにより、95dynes/cmのCWSTおよび-11.4ミリボルトのゼータポテンシャルを得たものを用いた。フィルター要素の有効直径は4.74cmであり、17.6cm<sup>2</sup>の通過面積を有し、厚さは0.15cm、気孔率は83% (密度=0.23g/cc)、そしてファイバー表面積は0.69M<sup>2</sup>であった。フィルターハウジング内に留まつたPRPの体積は2.5ccであり、濾めによるPRPの損失約1%に相当した。第一の態様のためのこの期において前述された操作法を使用して得られた結果を表Iに示す。

表I

## 第一の態様による白血球除去効率

実施例	通過したPRPの体積	通過後のPC中の 白血球含有量(ユニットあたり)*	白血球除去 効率、** %	
			cc	白血球含有量(ユニットあたり)*
1	237	<0.006×10 <sup>7</sup>	>99.9%	
2	206	<0.006×10 <sup>7</sup>	>99.9%	

\* PCを得るために通過されたPRPを遠心分離後に、総白血球数をカウント。

\*\* 通過前のPRPの白血球含有量をユニットあたり平均値5×10<sup>7</sup>であると推定して計算した。

## 実施例3-8

本発明の第二の(「自動バルブ式」)態様に用いる装置を製造した。これら装置のフィルター要素は2.6μmの平均直径のPBTファイバーから製造され、該ファイバーには上述および米国特許第4,880,548号に教示されているとおりにして、モノマー率で0.35:1のヒドロキシエチルメタクリレートとメタクリル酸の混合物を使用して表面修飾することにより、95dynes/cmのCWSTおよび-11.4ミリボルトのゼータポテンシャルを得たものを用いた。フィルター要素の有効直径は2.31cmであり、4.2cm<sup>2</sup>の通過面積を有し、厚さは0.051cm、気孔率は75% (密度=0.34g/cc)、そしてファイバーアー表面積は0.08m<sup>2</sup>であった。

フィルターハウジング内に留まつたPRPの体積は0.4cc未満であり、濾めによるPRPの損失0.2%未満に相当した。各試験において、赤血球がフィルター要素の上流表面に到達したときに流れが突然に止まり、そして下流には赤血球およびヘモグロビンが目で見られなかった。第二の態様のためのこの期において前述された操作法を使用して得られた結果を表IIに示す。

表II

実施例	通常の血液銀行の実施による見掛けよりも 通過したPRPの体積、ml	本発明の方法により得られた PRPの体積、ml	増加		通過後のPC中の 白血球含有量*	
			1	2	3	4
3	175.2	178.8	2.0		1.0	
4	212.9	218.8	2.7		1.7	
5	221.1	225.7	2.0		0.5	
6	185.9	191.4	2.9		0.2	
7	257.2	263.2	2.3		<0.1	
8	196.6	200.7	2.1		0.1	

\* PCを得るために通過されたPRPを遠心分離後に、総白血球数をカウント。

## 実施例9-10

本発明の第三の態様に用いる装置を製造した。即ち自動シャットオフバルブと高能率のフィルターを組み合わせ、両者とも単一のフィルターからなる。これら装置のフィルター要素は2.6μmの平均直径のPBTファイバーから製造され、該ファイバーには上述および米国特許第4,880,548号に教示されているとおりにして、モノマー率で0.35:1のヒドロキシエチルメタクリレートとメタクリル酸の混合物を使用して表面修飾することにより、95dynes/cmのCWSTおよび-11.4ミリボルトのゼータポテンシャルを得たものを用いた。フィルター要素の有効直径は2.31cmであり、4.2cm<sup>2</sup>の通過面積を有し、厚さは0.305cm、密度は0.31g/cc (気孔率=77.5%)、そしてファイバーアー表面積は0.46M<sup>2</sup>であった。フィルターハウジング内に留まつたPRPの体積は1.3ccであり、濾めによるPRPの損失0.5%に相当した。各試験において、赤血球がフィルター要素

素の上流表面に到達したときに流れが突然に止まり、そして下流には赤血球およびヘモグロビンが目で見られなかった。第三の態様のためのこの節において前述された操作法を使用して得られた結果を表11に示す。

表11

第三の態様による体積の増加および白血球除去効率

通常の血液 本発明の方法 増加 滤過後のPCの 白血球  
銀行の実験により得られた 体積 ユニットあたり 除去

実施例 より見渡し PBPの体積、バー、の白血球含有量\* 効率

番号	体積/PBP、ml/m <sup>3</sup>	セント × 10 <sup>7</sup>	ppm
9	251	256	2 < 0.004 > 99.9%
10	212	216	1.9 .005 > 99.9%

\* PCを得るために滤過されたPBPを遠心分離後に、塩白血球数をカウント。

\*\* 滤過前のPBPの白血球含有量をユニットあたり平均値 $5 \times 10^7$ であると推定して

計算した。

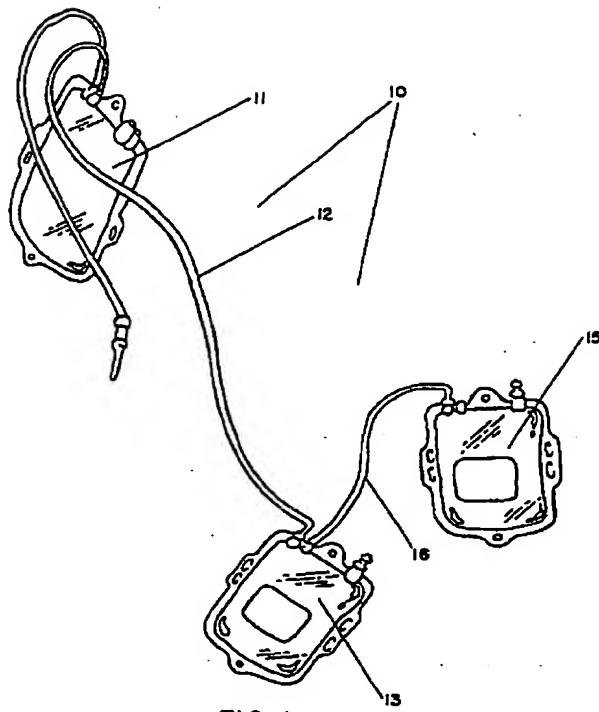


FIG. 1

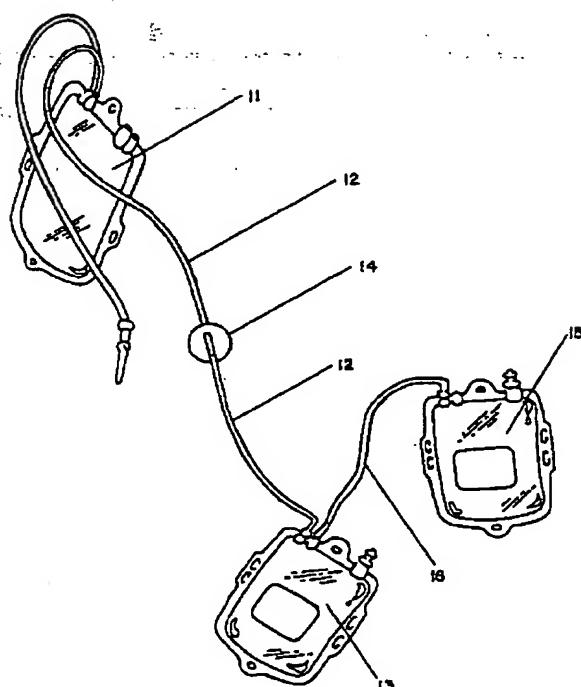


FIG. 2

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成4年3月11日

特許庁長官 濑沢 亘 謙

## 1. 特許出願の表示

PCT/US90/05141

## 2. 発明の名称

ヒトの輸血のための血液加工装置および血液加工法

## 3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニューヨーク州11542, グレン・コープ,  
シー・クリフ・アベニュー 30

名称 ポール・コーポレーション

## 4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206区  
電話 3270-6641~6646  
氏名 (2770) 弁理士 湯浅 祐三

## 5. 補正書の提出日

平成3年12月18日

## 6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



## 請求の範囲

1. 白血球フィルターを第一のコンテナーと血小板の豊富な血漿を受けるための第二のコンテナーの間に挿入して該フィルターに血小板の豊富な血漿を通過させ、そして該白血球フィルターが少なくとも $70 \text{ dynes/cm}$ のCWSTを有することを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの、血小板の豊富な血漿を受けるための第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。
2. 第一のコンテナーが血液採取バッグで、第二のコンテナーが付隨バッグである、請求項1記載の装置。
3. CWSTが $70 \text{ dynes/cm}$ から $115 \text{ dynes/cm}$ であることを特徴とする、請求項1記載の装置。
4. 豊富可能な官能基およびヒドロキシル基を含むモノマーにフィルターのファイバーが基底されたりすることを特徴とする、請求項1記載の装置。
5. モノマーがヒドロキシエチルメタクリレートである、請求項4記載の装置。
6. ヒドロキシル基およびカルボキシル基を提供するためにフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項1記載の装置。
7. ヒドロキシルメタクリレートおよびメタクリル酸を含むモノマーの混合物でフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項6記載の装置。
8. 修飾混合物中の酸/アクリレートモノマーの比が $0.01:1$ から $0.5:1$ である、請求項7記載の装置。
9. 白血球フィルターのファイバーの表面積が $0.15 \text{ M}^2$ から $1.0 \text{ M}^2$ である、請求項1記載の装置。
10. 白血球フィルターが $7.8\%$ から $8.9\%$ の気孔率を有することを特徴とする、請求項9記載の装置。
11. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-3$ から $-30$ ミリボルトである、

後とする、請求項20記載の装置。

25. フィルター中のファイバーが $0.04 \text{ M}^2$ から $0.30 \text{ M}^2$ の表面積を有することを特徴とする、請求項17記載の装置。
26. 上記表面積が $0.06 \text{ M}^2$ から $0.2 \text{ M}^2$ であることを特徴とする、請求項25記載の装置。
27. 上記フィルターが $7.1\%$ から $8.9\%$ の気孔率を有することを特徴とする、請求項25記載の装置。
28. 上記気孔率が $7.3\%$ から $8.0\%$ である、請求項27記載の装置。
29. 上記フィルターの流動面積が $3-8 \text{ cm}^2$ である、請求項17記載の装置。
30. 流動面積が $4-6 \text{ cm}^2$ である、請求項29記載の装置。
31. ファイバー状構造のpH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-3$ から $-20$ ミリボルトである、請求項17記載の装置。
32. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-3$ から $-30$ ミリボルトである、請求項31記載の装置。
33. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-7$ から $-20$ ミリボルトである、請求項32記載の装置。
34. 白血球フィルターがポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、請求項17記載の装置。
35. 上記ファイバーがポリブチレンテレフタレートを含むことを特徴とする、請求項22記載の装置。
36. 装置内に残留する体積が $1 \text{ cc}$ 未満である、請求項17記載の装置。
37. 第一のコンテナーが血液採取バッグで、第二のコンテナーが付隨バッグである、請求項17記載の装置。
38. 孔性媒体を血液採取バッグと付隨バッグの間に挿入するが、該媒体はpH 7.3において $70 \text{ dynes/cm}$ から $115 \text{ dynes/cm}$ のCWSTおよび $-3$ から $-30$ ミリボルトのゼータボテンシャルを有し、そして赤血球の通過を妨害するが血小板を通過させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取

## 請求項1記載の装置。

12. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-7$ から $-20$ ミリボルトである、請求項11記載の装置。
13. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-10$ から $-14$ ミリボルトである、請求項12記載の装置。
14. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-7$ から $-20$ ミリボルトである、請求項6記載の装置。
15. 白血球フィルターがポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、請求項1記載の装置。
16. 上記ファイバーがポリブチレンテレフタレートを含むことを特徴とする、請求項7記載の装置。
17. 赤血球の通過を妨害するフィルターを第一のコンテナーと第二のコンテナーの間に挿入して該フィルターに血小板の豊富な血漿を通過させるが赤血球を遮断させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。
18. ヒドロキシル基およびカルボキシル基を提供するためにフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項17記載の装置。
19. ヒドロキシエチルメタクリレートおよびメタクリル酸を含むモノマーの混合物でフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、請求項18記載の装置。
20. 修飾混合物中の酸/アクリレートモノマーの比が $0.01:1$ から $0.5:1$ である、請求項19記載の装置。
21. 上記比が $0.05:1$ から $0.35:1$ である、請求項20記載の装置。
22. CWSTが $70 \text{ dynes/cm}$ から $115 \text{ dynes/cm}$ であることを特徴とする、請求項20記載の装置。
23. CWSTが $90 \text{ dynes/cm}$ から $100 \text{ dynes/cm}$ であることを特徴とする、請求項20記載の装置。
24. CWSTが $9.3 \text{ dynes/cm}$ から $9.7 \text{ dynes/cm}$ であることを特

および加工するための装置。

39. 白血球を除去し、赤血球を遮断するが、血小板の豊富な血漿を通過させることを特徴とする、孔性で、ファイバー状の媒体を含む、血液を加工するためのフィルター。
40. 上記孔性媒体が少なくとも $70-115 \text{ dynes/cm}$ のCWSTを有することを特徴とする、請求項39記載のフィルター要素。
41. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-3$ から $-30$ ミリボルトである、請求項39記載のフィルター要素。
42. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-7$ から $-20$ ミリボルトである、請求項41記載のフィルター要素。
43. pH 7.3におけるゼータボテンシャルが $-10$ から $-14$ ミリボルトである、請求項42記載のフィルター要素。
44. 上記フィルターのファイバーの表面積が $0.3 \text{ M}^2$ より大きい、請求項43記載のフィルター要素。
45. 上記表面積が $0.3 \text{ M}^2$ から $2.0 \text{ M}^2$ である、請求項44記載のフィルター要素。
46. 上記表面積が $0.35 \text{ M}^2$ から $0.6 \text{ M}^2$ である、請求項45記載のフィルター要素。
47. 上記フィルターの気孔率が $7.1\%$ から $8.3\%$ であることを特徴とする、請求項46記載の装置。
48. 上記気孔率が $7.5\%$ から $8.0\%$ であることを特徴とする、請求項47記載の装置。
49. 上記フィルターの流動面積が $2.5-10 \text{ cm}^2$ である、請求項38記載のフィルター要素。
50. 上記流動面積が $3-6 \text{ cm}^2$ である、請求項49記載のフィルター要素。
51. 上記ファイバー状の媒体がポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、請求項39記載のフィルター要素。
52. 孔性媒体を血液採取バッグと付隨バッグの間に挿入するが、該媒体はpH 7.

3において70 dynes/cmから115 dynes/cmのCWSTおよび-3から-30ミリポルトのゼータポテンシャルを有し、そして白血球を除去し、そして赤血球の通過を妨害するが血小板を通過させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。

53. a. 全血を遠心分離し、そして

b. 赤血球がフィルターをふさぐまで、フィルターに遠心分離された液体の上清層を通過させることからなる、全血の処理法。

54. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項1記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

55. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項3記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

56. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項6記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

57. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項7記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

58. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項11記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

59. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項17記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

60. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項18記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

72. 請求項51に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

73. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項52記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

74. ハウジングおよび該ハウジング内に配置した手段を含み、該手段は血漿中に懸濁している血小板を通過させるが、赤血球の通過を遮断することを特徴とする装置。

取および加工する方法。

61. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項19記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

62. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項22記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

63. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項31記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

64. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項35記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

65. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、請求項38記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

66. 請求項39に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

67. 請求項40に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

68. 請求項41に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

69. 請求項44に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

70. 請求項47に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

71. 請求項49に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

## 国際調査報告

PCT/US90/05141

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IN several classification systems, Indicate art.	
According to International Patent Classification (IPC) or its National Equivalent and art:	
IPC(5): BOLD / 24/02	
II. FIELDS SEARCHED	
International Documentation System:	
Classification System:	
U.S.	604/A 5, 6, 403, 408, 410 210/435, 446-503, 508, 631, 767
Classification System other than International System: to the extent that such documents are included in the fields searched:	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE PERTINENT	
Category: Citation of Document: " is not hereto, where appropriate, of the relevant document." Reference in Col. No.:	
A	US, A, 4,687,580 (MALARANCO et al.) 18 August 1987
A	US, A, 4,747,952 (NAKANO et al.) 31 May 1988
A	US, A, 4,121,199 (DZERASSI) 05 September 1978
A	US, A, 4,447,220 (EBENLZ) 06 May 1984
A	US, A, 3,913,976 (JAMES) 26 May 1970
A	US, A, 4,040,959 (BERMAN et al.) 09 August 1977
A	US, A, 4,663,032 (LOGG et al.) 05 May 1987
A	US, A, 4,187,979 (CULLIS et al.) 12 February 1980
A	US, A, 4,464,167 (SCHOENDORFER et al.) 07 August 1984
A	US, A, 4,608,178 (JOHANSON et al.) 26 August 1988
A	US, A, 4,896,687 (WISDOM) 34 June 1986
A	US, A, 4,767,941 (WISDOM) 30 August 1988
* useful reference of other documents:	
* A document reflecting the general state of the art which is not specifically cited above, but which may be of interest in view of the consideration of the application.	
* A document which has published or is about to be published in another country.	
* A document which may prove useful in order to gain a better understanding of the application.	
* A document which reflects the public prior art of another country or which is used to determine the publication date of another document.	
* A document referred to in one document, one, or more, or other documents, or which is cited in the application.	
* A document published prior to the International filing date but later than the priority date of the application.	
* A document member of the same patent family.	
IV. CERTIFYING ATTORNEY	
Date of the Actual Completion of the International Search:	Date of mailing of this International Search Report:
03 JANUARY 1990	22 Feb 1991
Competent Searching Authority:	Competent Examining Office:
ISA/US	KEVIN G. RODKEY

Form PCT/ISA/210 Second Sheet (Rev. 1989)

Continuation Application No. PCT/US90/05141		
LIST OF DOCUMENTS CONSIDERED TO BE PERTINENT (CONTINUED FROM THE RECORD SHEET)		
Category	Date of Document, Name Inventor, Other Information, or the Name of Person(s) to whom Reference is made	Received in Chain No.
A	US, A, 4,330,410 (TAKEMAKI et al.) 18 May 1982	
A	US, A, 4,418,777 (KURODA et al.) 22 November 1983	
A	US, A, 4,663,058 (WELLS et al.) 09 May 1987	
A	US, A, 4,880,548 (PALL et al.) 14 November 1989	
A	US, A, 4,776,954 (SCHENDORFER et al.) 11 October 1988	
A	US, A, 4,322,298 (PERSIDESKY) 30 March 1982	
A	US, A, 4,657,117 (HIZUMAHN et al.) 23 June 1987	
A	US, A, 4,720,284 (MCCARTY) 19 January 1988	
A	US, A, 4,915,848 (CARMEN et al.) 10 April 1990	

Form PCT/ISA/210 (revised sheet) (May 1988)

## 第1頁の続き

⑥Int. Cl.<sup>6</sup> 識別記号 厅内整理番号  
 B 01 D 39/04 9263-4D

⑦発明者 グセル, トマス・シー アメリカ合衆国ニューヨーク州11542, グレン・コープ, ヴァレン  
 タイン・アベニュー 40

⑦発明者 ミュエラーズ, ブライアン・ティ アメリカ合衆国ニューヨーク州11570, ロックヴィル・センター,  
 ドリスコール・アベニュー 112

平成 6.5.20 発行

手 練 换 正 書

平成 5 年 6 月 29 日

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正の掲載

平成 2年特許願第 513753 号(特表平 5-501368 号、平成 5 年 3 月 18 日発行公表特許公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. <sup>6</sup>	識別 配号	府内整理番号
A61M 1/02	315	8718-4C
1/34	310	8718-4C
B01D 35/28		6853-4D
39/04		9263-4D

特許庁長官 麻生 波段



1. 事件の表示

平成 2 年特許願第 513753 号

2. 免明の名称

ヒトの輸血のための血液加工装置および  
血液加工法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
住所  
名称 ポール・コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206区  
電話(3270)-6641~6

氏名 (2770)弁理士 堀 浩 三

5. 補正の対象

請求の範囲  
明細書

6. 補正の内容

別紙の通り



在庫

によって、赤血球が該媒体を閉塞するまで血小板を通過させることを特徴とする上記装置。

4. 赤血球が媒体を閉塞するまで血漿中に懸濁している血小板を通過させることのできる多孔質媒体を含む、血液製剤を処置するためのフィルター要素。

5. ヒドロキシル基及びカルボキシル基が存在するように変性されている請求の範囲第1項~第4項のいずれかに記載の多孔質媒体。

6. 変性用混合物中の酸/アクリレートモノマーの重量比が約0.01:1~約0.5:1である請求の範囲第5項に記載の多孔質媒体。

7. pH 7.3において約-3~-30ミリボルトのゼータ電位を有する請求の範囲第1項~第4項のいずれかに記載の多孔質媒体。

8. 白血球除去用媒体を含む請求の範囲第3項又は第4項に記載の多孔質媒体。

9. 血液製剤を、血漿中に懸濁している血小板を含む上澄み層と沈降層とに分離し:

少なくとも約70dynes/cmのCWST

別紙

I. 請求の範囲を以下の通り補正する。

1. 第1のコンテナー及びそれに接続した少なくとも一つの第2のコンテナーを含む血液を採取及び処理するための装置であって、白血球除去用多孔質媒体を第1のコンテナーと第2のコンテナーとの間に挿入して、該多孔質媒体によって血漿中に懸濁している血小板を通過せしめ、該多孔質媒体が少なくとも約70dynes/cmのCWSTを有することを特徴とする上記装置。

2. 白血球を除去し、かつ血漿中に懸濁している血小板を通過させることのできる多孔質媒体を含み、該多孔質媒体が少なくとも約70dynes/cmのCWSTを有することを特徴とする、血液製剤を処置するためのフィルター要素。

3. 第1のコンテナー及びそれに接続した少なくとも一つの第2のコンテナーを含む血液製剤を採取及び処理するための装置であって、赤血球の通過を妨げる多孔質媒体を第1のコンテナーと第2のコンテナーとの間に挿入して、該多孔質媒体

## 平成 6.5.20 発行

を有する白血球除去用多孔質媒体を通して上澄み層を通過させる：

工程を含む、血液製剤を処理する方法。

10. 重合性基及びヒドロキシル含有基を有するモノマーに曝露することによって変性された纖維を含む多孔質媒体を通して上澄み層を通過させる工程を含む請求の範囲第9項に記載の方法。

11. エチルアクリレートモノマーを約0.01：1～約0.5：1の範囲の重量比で含む混合物によって変性された纖維を含む多孔質媒体を通して上澄み層を通過させる工程を含む請求の範囲第10項に記載の方法。

12. 血液又は血液製剤を上澄み層と沈降層とに分離し：

赤血球を遮断する多孔質媒体を通して、遠心分離された血液又は血液製剤の上澄み層を通過させる：

工程を含む、血液又は血液製剤を処理する方法。

13. 媒体が赤血球によって閉塞されるまで、赤血球遮断用多孔質媒体を通して上澄み層を通過さ

分離し：

多孔質媒体を通して上澄み層を通過させることによって沈降層から上澄み層を分離する：

工程を含む、実質的に赤血球を含まない血小板懸濁液の製造方法。

14. 多孔質媒体が閉塞されるまで、多孔質媒体を通して上澄み懸濁液層を通過させることによって、沈降懸濁液層から上澄み懸濁液層を分離する工程を更に含む請求の範囲第18項に記載の方法。

20. 赤血球を実質的に含まない血小板懸濁液を回収する工程を更に含む請求の範囲第18項に記載の方法。」

### II. 明細書を以下の通り補正する。

(1) 明細書20頁下1行の「計算した。」の後に新段落にて以下の文章を挿入する。

『本発明の他の態様は以下の通りである。

1. 白血球フィルターを第一のコンテナーと血小板の豊富な血漿を受けるための第二のコンテナーの間に挿入して該フィルターに血小板の豊富な

せる工程を含む請求の範囲第12項に記載の方法。

14. 赤血球遮断用多孔質媒体を通して上澄み層を通過させる工程が、上澄み層から白血球を除去する工程を含む請求の範囲第12項に記載の方法。

15. 多孔質媒体を通して、血液中に懸濁している血小板を通過させ：

赤血球で多孔質媒体を閉塞させる；  
ことを含む血液を処理する方法。

16. 7.3のpHにおいて約-3～-30ミリボルトのゼータ電位を有する多孔質媒体を通して、上澄み層又は血漿中に懸濁している血小板を通過させることを含む請求の範囲第12項又は第15項に記載の方法。

17. 生物学的流体を上澄み層と沈降層とに分離し：

多孔質媒体を通して上澄み層を通過させることによって沈降層から上澄み層を分離する；  
工程を含む、生物学的流体を処理する方法。

18. 生物学的流体を、血小板含有懸濁液である上澄み層と、赤血球含有懸濁液である沈降層とに

血漿を通過させ、そして該白血球フィルターが少なくとも70dynes/cmのCWSTを有することを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの、血小板の豊富な血漿を受けるための第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。

2. 第一のコンテナーが血液採取バッグで、第二のコンテナーが付随バッグである、上記第1項に記載の装置。

3. CWSTが70dynes/cmから115dynes/cmであることを特徴とする、上記第1項に記載の装置。

4. 重合可能な官能基およびヒドロキシル基を含むモノマーにフィルターのファイバーが暴露されて修飾されていることを特徴とする、上記第1項に記載の装置。

5. モノマーがヒドロキシエチルメタクリレートである、上記第4項に記載の装置。

6. ヒドロキシル基およびカルボキシル基を提供するためにフィルターのファイバーが修飾され

## 平成 6.5.20 発行

に記載の装置。

13. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -10から-14ミリボルトである、上記第12項に記載の装置。

14. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -7から-20ミリボルトである、上記第6項に記載の装置。

15. 白血球フィルターがポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、上記第1項に記載の装置。

16. 上記ファイバーがポリブチレンテレフタレートを含むことを特徴とする、上記第7項に記載の装置。

17. 赤血球の通過を妨害するフィルターを第一のコンテナーと第二のコンテナーの間に挿入して該フィルターに血小板の豊富な血漿を通過させるが赤血球を遮断させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。

ていることを特徴とする、上記第1項に記載の装置。

7. ヒドロキシルメタクリレートおよびメタクリル酸を含むモノマーの混合物でフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、上記第6項に記載の装置。

8. 修飾混合物中の酸／アクリレートモノマーの比が0. 01:1から0. 5:1である、上記第7項に記載の装置。

9. 白血球フィルターのファイバーの表面積が0. 15M<sup>2</sup>から1. 0M<sup>2</sup>である、上記第1項に記載の装置。

10. 白血球フィルターが78%から89%の気孔率を有することを特徴とする、上記第9項に記載の装置。

11. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -3から-30ミリボルトである、上記第1項に記載の装置。

12. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -7から-20ミリボルトである、上記第11項

18. ヒドロキシル基およびカルボキシル基を提供するためにフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、上記第17項に記載の装置。

19. ヒドロキシエチルメタクリレートおよびメタクリル酸を含むモノマーの混合物でフィルターのファイバーが修飾されていることを特徴とする、上記第18項に記載の装置。

20. 修飾混合物中の酸／アクリレートモノマーの比が0. 01:1から0. 5:1である、上記第19項に記載の装置。

21. 上記比が0. 05:1から0. 35:1である、上記第20項に記載の装置。

22. CWSTが70dynes/cmから115dynes/cmであることを特徴とする、上記第20項に記載の装置。

23. CWSTが90dynes/cmから100dynes/cmであることを特徴とする、上記第20項に記載の装置。

24. CWSTが93dynes/cmから97

dynes/cmであることを特徴とする、上記第20項に記載の装置。

25. フィルター中のファイバーが0. 04M<sup>2</sup>から0. 30M<sup>2</sup>の表面積を有することを特徴とする、上記第17項に記載の装置。

26. 上記表面積が0. 06M<sup>2</sup>から0. 2M<sup>2</sup>であることを特徴とする、上記第25項に記載の装置。

27. 上記フィルターが71%から89%の気孔率を有することを特徴とする、上記第25項に記載の装置。

28. 上記気孔率が73%から80%である、上記第27項に記載の装置。

29. 上記フィルターの流動面積が3-8cm<sup>2</sup>である、上記第17項に記載の装置。

30. 流動面積が4-6cm<sup>2</sup>である、上記第29項に記載の装置。

31. ファイバー状構造のpH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが-3から-20ミリボルトである、上記第17項に記載の装置。

## 平成 6.5.20 発行

のC W S T および -3 から -30 ミリボルトのゼータボテンシャルを有する変性ポリブチレンテレフタレート繊維を含み、そして赤血球の通過を妨害するが血小板を通過させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。

39. 白血球を除去し、赤血球を遮断するが、血小板の豊富な血漿を通過させることを特徴とする、孔性で、ファイバー状の媒体を含む、血液を加工するためのフィルター。

40. 上記孔性媒体が少なくとも 70 - 115 dynes/cm の C W S T を有することを特徴とする、上記第 39 項に記載のフィルター要素。

41. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -3 から -30 ミリボルトである、上記第 39 項に記載のフィルター要素。

42. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -7 から -20 ミリボルトである、上記第 41 項に記載のフィルター要素。

32. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -3 から -30 ミリボルトである、上記第 31 項に記載の装置。

33. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -7 から -20 ミリボルトである、上記第 32 項に記載の装置。

34. 白血球フィルターがポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、上記第 17 項に記載の装置。

35. 上記ファイバーがポリブチレンテレフタレートを含むことを特徴とする、上記第 22 項に記載の装置。

36. 装置内に残留する体積が 1 cc 未満である、上記第 17 項に記載の装置。

37. 第一のコンテナーが血液採取バッグで、第二のコンテナーが付随バッグである、上記第 17 項に記載の装置。

38. 孔性媒体を血液採取バッグと付隨バッグの間に挿入するが、該媒体は pH 7. 3 において 70 dynes/cm から 115 dynes/cm

43. pH 7. 3 におけるゼータボテンシャルが -10 から -14 ミリボルトである、上記第 42 項に記載のフィルター要素。

44. 上記フィルターのファイバーの表面積が 0. 3 M<sup>2</sup> より大きい、上記第 43 項に記載のフィルター要素。

45. 上記表面積が 0. 3 M<sup>2</sup> から 2. 0 M<sup>2</sup> である、上記第 44 項に記載のフィルター要素。

46. 上記表面積が 0. 35 M<sup>2</sup> から 0. 6 M<sup>2</sup> である、上記第 45 項に記載のフィルター要素。

47. 上記フィルターの気孔率が 71 % から 83 % であることを特徴とする、上記第 46 項に記載の装置。

48. 上記気孔率が 75 % から 80 % であることを特徴とする、上記第 47 項に記載の装置。

49. 上記フィルターの流動面積が 2. 5 - 10 cm<sup>2</sup> である、上記第 39 項に記載のフィルター要素。

50. 上記流動面積が 3 - 6 cm<sup>2</sup> である、上記第 49 項に記載のフィルター要素。

51. 上記ファイバー状の媒体がポリブチレンテレフタレートファイバーを含むことを特徴とする、上記第 39 項に記載のフィルター要素。

52. 孔性媒体を血液採取バッグと付隨バッグの間に挿入するが、該媒体は pH 7. 3 において 70 dynes/cm から 115 dynes/cm の C W S T および -3 から -30 ミリボルトのゼータボテンシャルを有し、そして白血球を除去し、そして赤血球の通過を妨害するが血小板を通過させることを特徴とする、第一のコンテナーおよび第一のコンテナーに接続した少なくとも一つの第二のコンテナーを含む、血液を採取および加工するための装置。

53. a. 全血を遠心分離し、そして  
b. 赤血球がフィルターをふさぐまで、フィルターに遠心分離された液体の上清層を通過させることからなる、全血の処理法。

54. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第 1 項に記載の装

平成 6.5.20 発行

装置を用いて血液を採取および加工する方法。

55. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第3項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

56. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第6項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

57. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第7項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

58. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第11項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

59. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第17項に記載の

装置を用いて血液を採取および加工する方法。

65. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第38項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

66. 上記第39項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

67. 上記第40項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

68. 上記第41項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

69. 上記第44項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

70. 上記第47項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

装置を用いて血液を採取および加工する方法。

60. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第18項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

61. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第19項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

62. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第22項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

63. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第31項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

64. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第35項に記載の

71. 上記第49項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

72. 上記第51項に記載のフィルター要素に血小板の豊富な血漿を通過させることからなる、血液を採取および加工する方法。

73. 血小板の豊富な血漿を、上記フィルターを用いて第一のコンテナーから第二のコンテナーに通過させることからなる、上記第52項に記載の装置を用いて血液を採取および加工する方法。

74. ハウジングおよび該ハウジング内に配置した手段を含み、該手段は血漿中に懸濁している血小板を通過させるが、赤血球の通過を遮断することを特徴とする装置。』

以上